

Glutamat und Neurotoxizitaet

Narcisse Mokuba WS 18/19

Gliederung

1. Teil :

- Glutamat als Botenstoff ; Synthese
- Glutamat-Rezeptoren : Aufbau & Funktion
- Signaluebertragung

2. Teil :

- Bedeutung als Geschmacksverstaerker
- Glutamat und Neurotoxizitaet
- Therapie

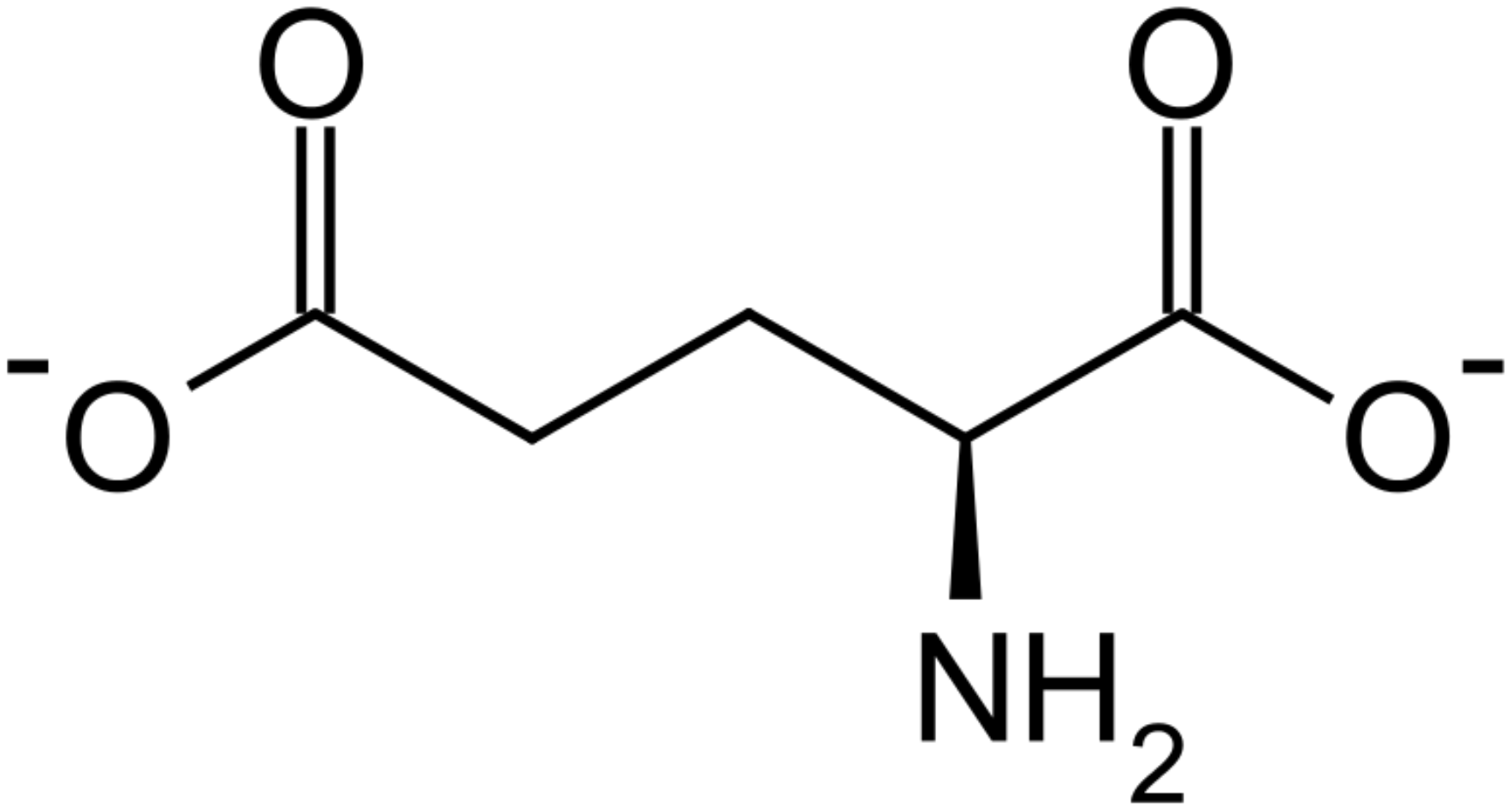
1. Teil

- Synthese
- Rezeptoren
- Signalwege

Glutamat

- Als wichtigster exzitatorischer Neurotransmitter in ZNS
- Synaptische Freisetzung aus Vesikeln
- Salze und Ester der Glutaminsäure
- Synthese → Ammoniak-Entgiftung
- Kognitive Prozesse (Lernen, Gedächtnis...)
- 2 Rezeptortypen : ionotrope und metabotrope

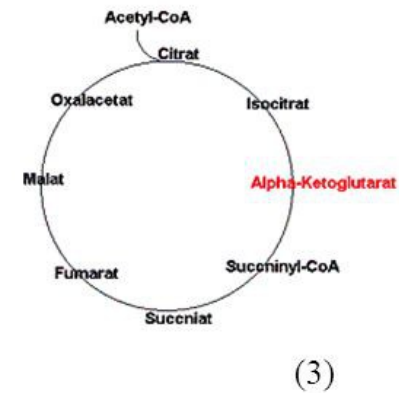
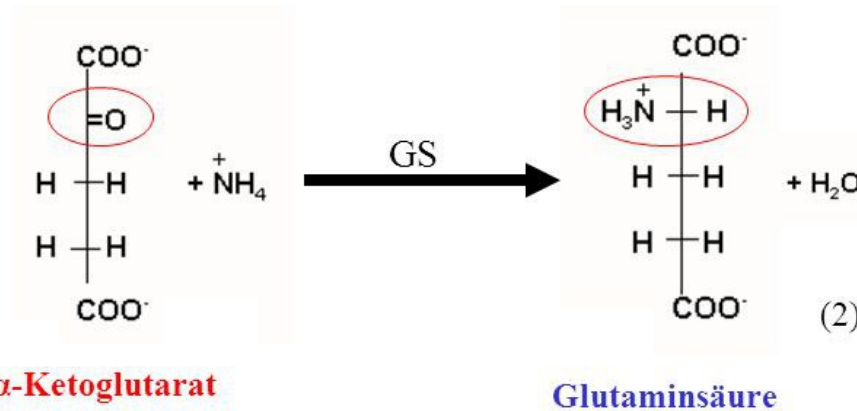
Glutamat



Synthese

Glutamat-Synthese

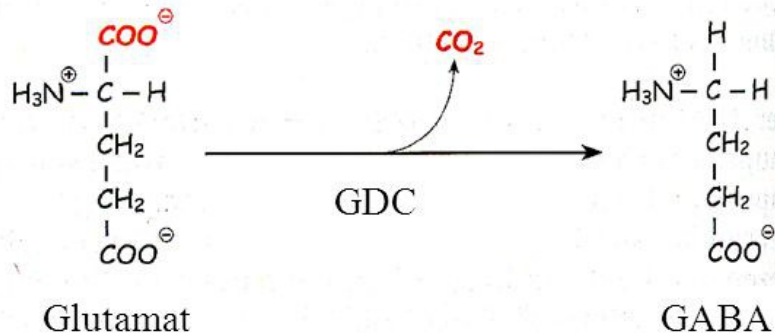
- Im Citratzyklus aus α -Ketoglutarat
- Enzym: Glutamat-Synthase



Synthese

GABA-Synthese aus Glutamat

- γ -Aminobuttersäure
- Glutamat-Decarboxylase



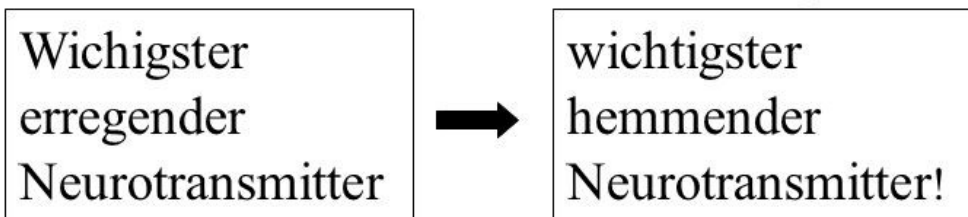
Glutamat

GABA

➤z.T. von Gliazellen benötigt

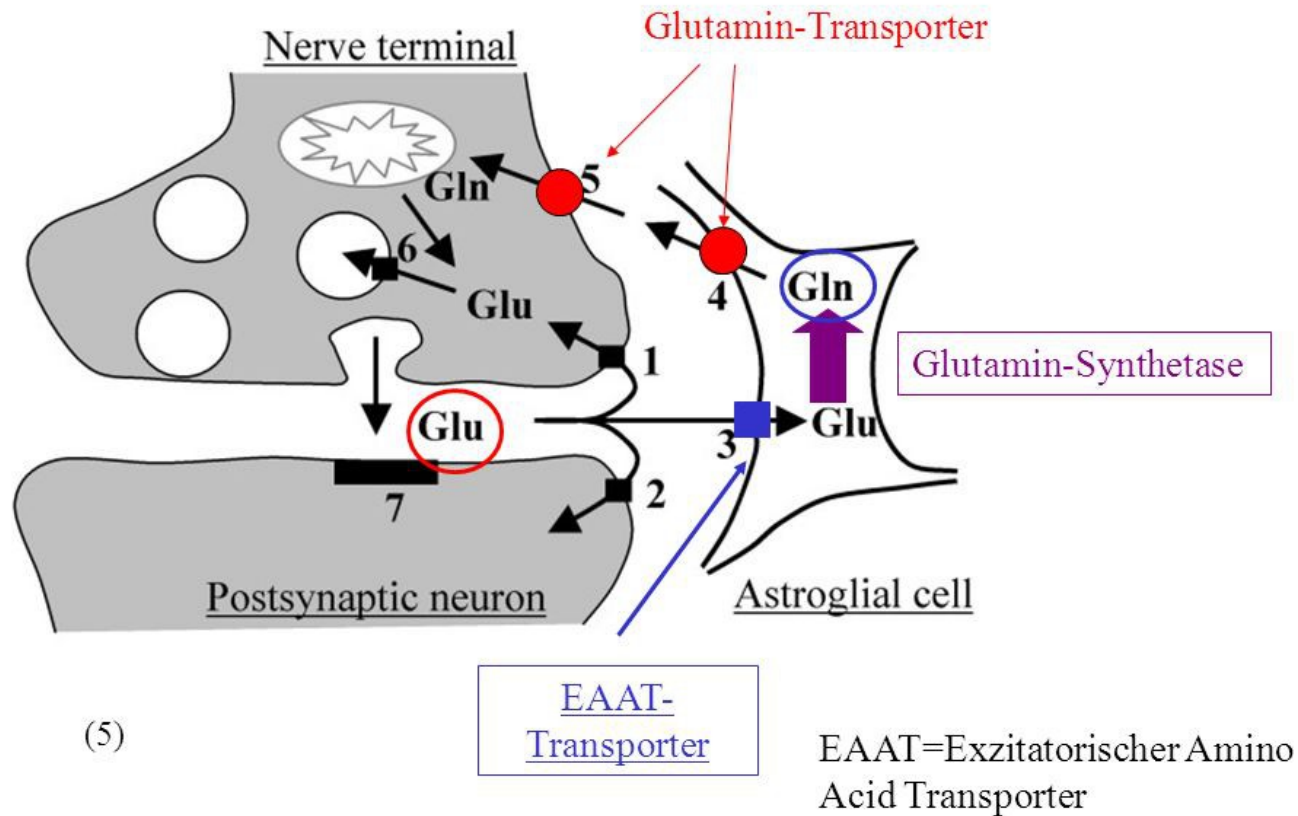
➤Bei Bedarf in Glutamin umgewandelt

(4)



Zyklus

Glutamat-Glutamin-Zyklus



Rezeptoren

Ionotrope Glutamat-Rezeptoren

AMPA

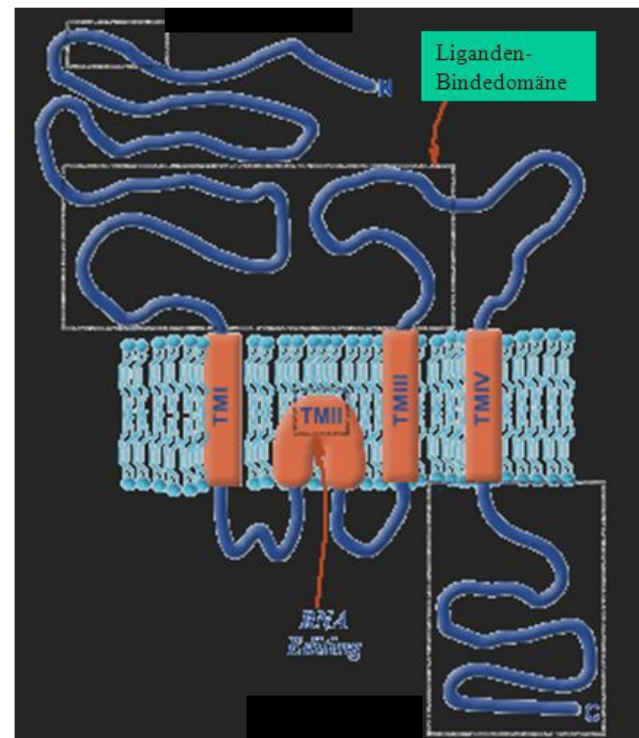
NMDA

Kainat

➤ Rezeptor an Ionenkanal gekoppelt

➤ Membran von Neuronen

➤ Unterschiede in ihren Eigenschaften



Allgemeine Struktur (6)

AMPA-Rezeptoren

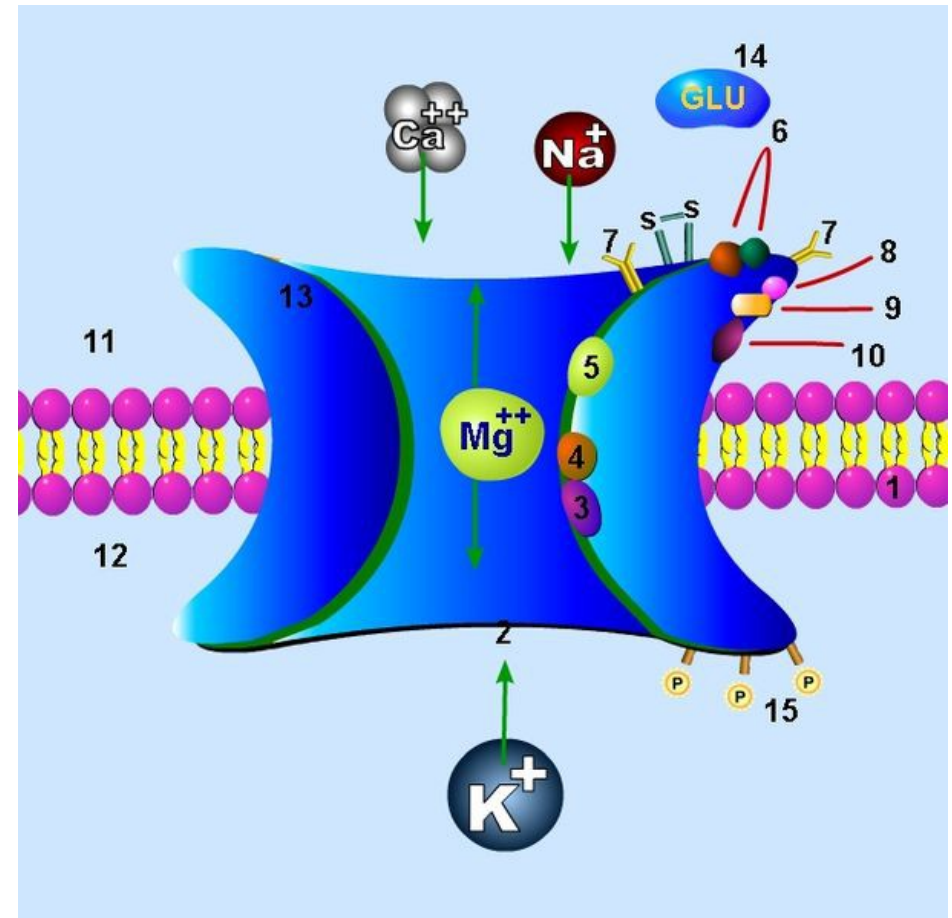
Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-
Isoxazolpropionacid

- Tetramere
- Permeabel fuer Natrium- und Kalium-ionen
- Auch permeabel fuer Calcium-ionen(Je nach Kombinationen)
- Agonist: AMPA, Glutamat

NMDA-Rezeptoren

N-Methyl-D-Asparaginsaeure

- Tetramere , nicht selektiv
- Ligandenabhaengig und spannungsabhaengig
- Oeffnung → Entfernung des Magnesium-ion durch Depolarisation
- Agonist : MNDA, Glutamat und Glycin



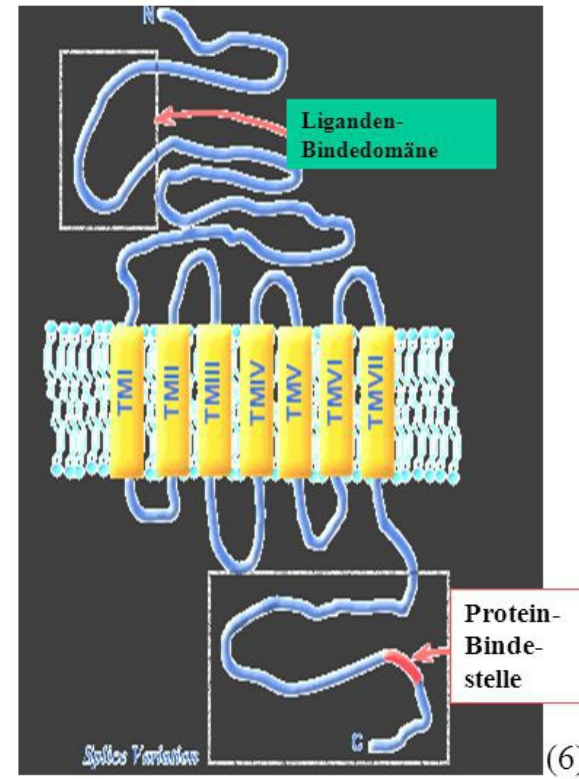
Kainat-Rezeptoren

- Pentamere
- Durchlaessig fuer Natrium- und Kalium-ionen, geringfuegig fuer calcium-ionen
- Agonist : Kainat, Glutamat

Rezeptoren

Metabotrope Glutamat-Rezeptoren

- G-Protein-gekoppelt
- 8 Rezeptoren mGlu1-8, Aufteilung in 3 Gruppen
- Glutamat-Bindung an großer N-terminalen Domäne



Klassen von metabotropen Glutamat-Rezeptoren

- 1.Klasse : Aktivierung von Phospholipase C, Inositoltrisphosphat und Diacylglycerol
- 2.Klasse : Regulierung von Adenylatcyclase
- 3.Klasse : Hemmung von Adenylatcyclase

2. Teil

- Neurotoxizität
- Therapie

Glutamat als Geschmacksverstärker

- 5 Geschmack : Umami
- Als freies Glutamat
- Sensibilisierung der Mundpapillen und appetitanregend
- Vermittlung durch metabotrope Rezeptoren
- Vorkommen : Kaese, Tomaten, Mais, Sojasauce

Aufnahme-Syndrom

- Mundtrockenheit
- Juckreiz im Hals
- Ubelkeit
- Keine Allergie
- Herstellung : Gentechnik(corynebacterium glutamicum)
- E620-E625

Hohe Glutamat-Konzentration

- Hypoglykaemie
- Epilepsie
- Hypoxie (Schlaganfall)
- Glutamattransporter-Inaktivierung
- Veraenderung der Rezeptor-Funktion
- Glutamat-Ueberflutung in synaptischem Spalt

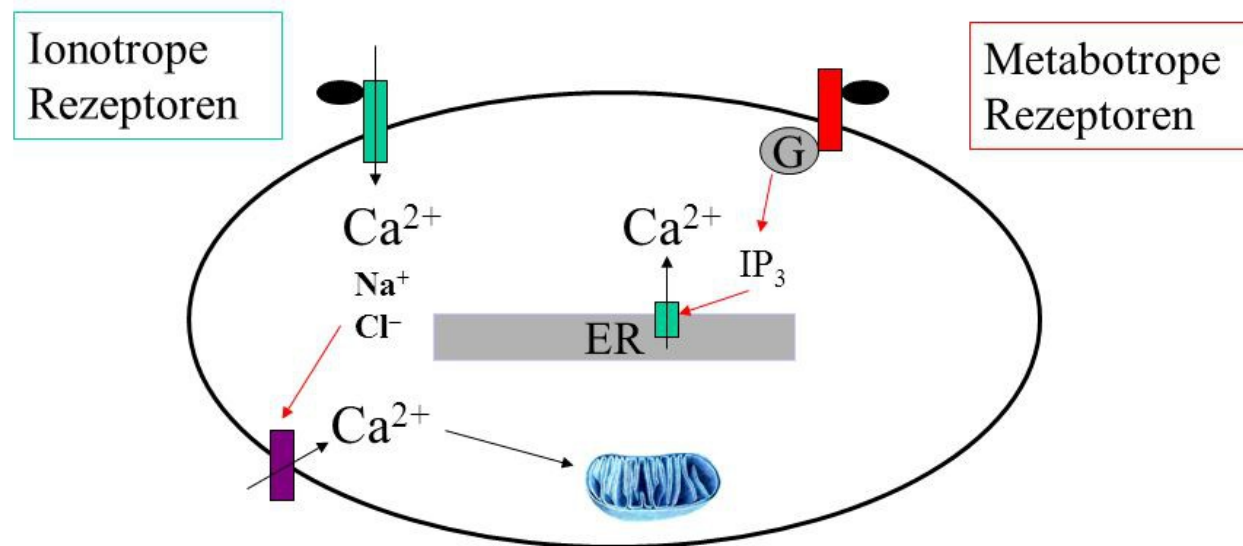
Konsequenzen

Neurodegenerativen Erkrankungen :

- Alzheimer
- Parkinson
- Amyotrophe Lateralsklerose
- Multiple Sklerose
- Epilepsie
- Schaedel-Hirn-Trauma
- Schlaganfall

Ursachen

Biochemische Ursachen der Glutamat-Neurotoxizität



Na^+ - & Cl^- - Aufnahme lässt die Zelle anschwellen → Stress

Ca^{2+} - „overload“ führt zur Exzitotoxizität

Exzitotoxizität

- Endogene exzitatorisches Glutamate wirken durch hohe Dosis neurotoxisch
-
- Einfluss auf :

Mitochondrien

Enzyme: Lipasen, Proteasen, Endonucleasen

Ionen-Strom(starker Na- und Cl-Einstrom)

Mitochondrien-Reaktion

- Akkumulierung von Calcium-ionen, Transport durch Protonengradient
- Erniedrigung der elektrochemische Gradienten und Reduzierung von ATP-Synthese durch Ca-ion
- ATP ist wichtig , um ueberschuessiges Calcium aus der Zelle zu befoerdern

Mitochondrien-Reaktion

- Beschädigt, Neuron gesund aussieht
- Zuviel Calcium-Ion : Porenpassage(Schwellung)
- Freisetzung von Cytochrom c

Die Folge der Exzitotoxizität

- Phospholipase A : Aktivierung von Arachidonsäure
- Calcium-Ion/ Calmodulin: Aktivierung von NO-Synthase
 - Bildung von Peroxynitrit
 - Veränderung von Aminosäure, Lipide und DNA
- Protease : Calpain zerstört Cytoskelett
Caspase → Apoptose
- Endonucleasen zerstören DNA

Neurotoxizitaet

- Von Calcium-Ion haengt nicht von der Menge, sondern von der Eintrittsstelle in der Zelle ab.
- Calcium-Influx durch L-Typ-Ionenkanäle : Kein effekt
- Calcium-Influx durch NMDA-Rezeptoren : neurotoxisch

Verteilungssystem der Zelle

- Aktivierung von Antioxidantien : Superoxid-Dismutase, Mannitol, alpha-Tocopherol, Vitamin C
- Allupurinol : inhibiert Xantin-Oxidase
- Cytochrom C aus Mitochondrien freigesetzt

Therapie

- Rezeptor-Antagonist : MK801
- EGTA bindet Calcium-ion
- Vermeidung der Aufnahme von freiem Glutamat

Glutamat-Empfehlung

- Keine Schädigung an Menschen(kann Blut-Hirn-Schranke nicht passieren)
- Kein gesetzlicher Grenzwert
- Aber wirkt neurotoxisch in vitro und in vivo
- Stark appetitanregend

Quellen

- <http://www.bris.ac.uk/synaptic/info/glutamate.html>
- <http://www.synapsis.mcg.edu/lab/harris/lecture13/sld026.htm>
- <http://www.diss.fu-berlin.de/2004/24/kap1.pdf>
- <http://webvision.med.utah.edu/imageswv/GLU6.jpeg>
- <https://de.wikipedia.org/wiki/Nervengift>
- https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_glutamique
-